

Rec'd PCT/PTO 15 APR 2005

10/531382

PCT/JP03/13319

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

17.10.03

RECEIVED

04 DEC 2003

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年10月18日

出願番号  
Application Number: 特願2002-304630  
[ST. 10/C]: [JP2002-304630]

出願人  
Applicant(s): 明治製菓株式会社

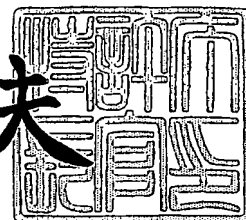
PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2003年11月20日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-309592

【書類名】 特許願

【整理番号】 PM1703

【提出日】 平成14年10月18日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会社  
薬品生産技術研究所内

【氏名】 安田 昌平

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会社  
薬品生産技術研究所内

【氏名】 奥江 雅之

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会社  
薬品生産技術研究所内

【氏名】 堀 伸行

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代表者】 北里 一郎

【電話番号】 03-3273-3357

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008305

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

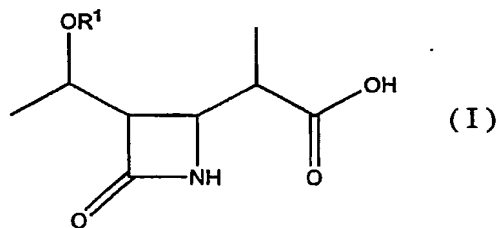
【書類名】 明細書

【発明の名称】 カルバペネム類の中間体および製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

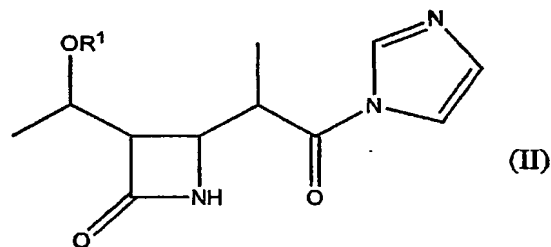
【化 1】



一般式 (I) [式中、R<sup>1</sup> は水酸基の保護基を示す]

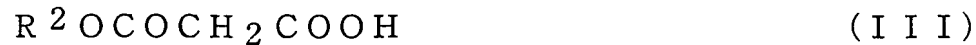
で表される化合物と、イミダゾール化合物とを処理することにより得られる一般式 (I I)

【化 2】



[式中、R<sup>1</sup> は前記と同意義を示す]

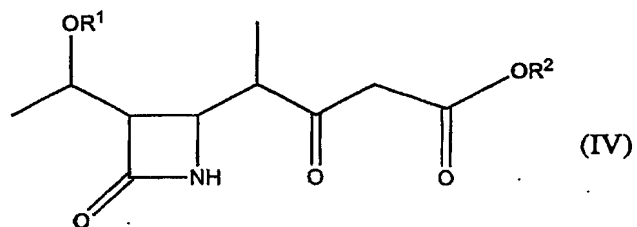
で表される化合物とマグネシウム塩存在下、一般式 (I I I)



[式中、R<sup>2</sup> は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

で表される化合物とを反応させ、得られる一般式 (I V)

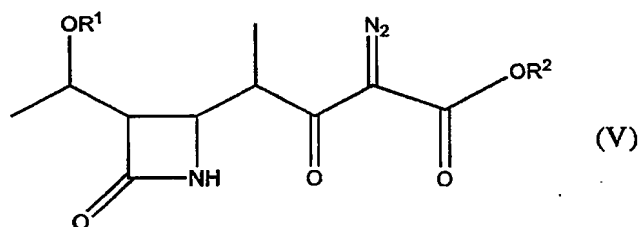
## 【化3】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記と同意義を示す]

で表される化合物とアジド化合物とを反応させ、得られる一般式 (V)

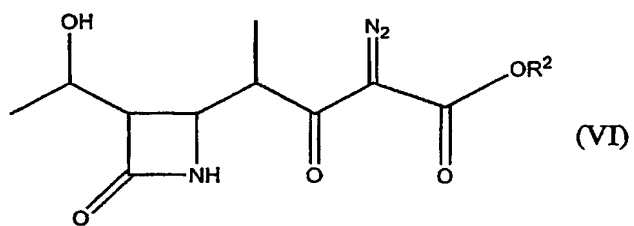
## 【化4】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記と同意義を示す]

で表される化合物と酸とを反応させ、得られる一般式 (VI)

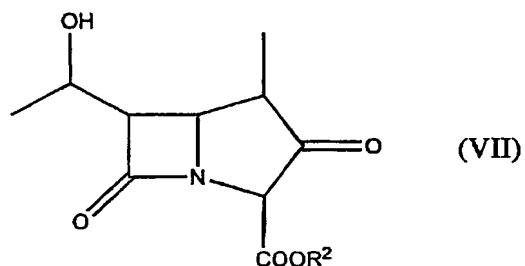
## 【化5】



[式中、R<sup>2</sup>は前記と同意義を示す]

で表される化合物を閉環反応に付し、得られる一般式 (VII)

## 【化6】



[式中、 $R^2$  は前記と同意義を示す]

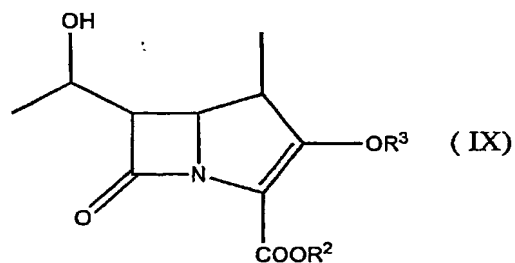
で表される化合物と一般式 (VIII)



[式中、 $R^3$  はアシル基、スルホニル基、または、ホスホリル基を示す]

で表される有機酸またはリン酸の反応性誘導体とを反応させ、一般式 (IX)

## 【化7】



[式中、 $R^2$ ,  $R^3$  は前記と同意義を示す]

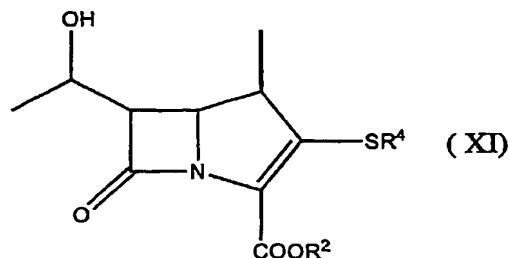
で表される化合物と一般式 (X)



[式中、 $R^4$  は、1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジンを示す]

で表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式 (XI)

## 【化8】



[式中、 $R^3$ ,  $R^4$  は前記と同意義を示す]

で表される化合物の製造法。

【請求項 2】

一般式 (I I I) の  $R^2$  がピバロイルオキシメチル基であることを特徴とする、請求項 1 記載の製造法。

【請求項 3】

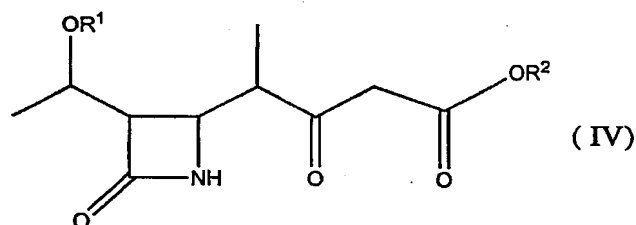
一般式 (I) の  $R^1$  が  $t$ -ブチルジメチルシリル基、 $R^2$  がピバロイルオキシメチル基であることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の製造法。

【請求項 4】

一般式 (I V) の製造に使用されるマグネシウム塩が臭化マグネシウム・エーテル錯体であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 5】

【化 9】

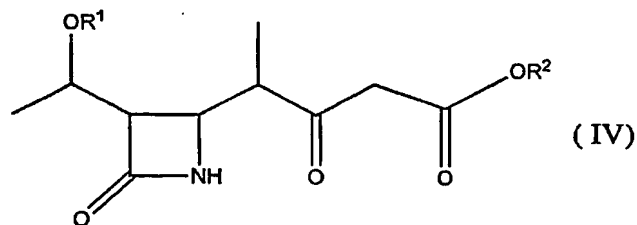


一般式 (I V) [式中、 $R^1$  は水酸基の保護基を示し、 $R^2$  は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

で表される化合物。

【請求項 6】

【化 10】

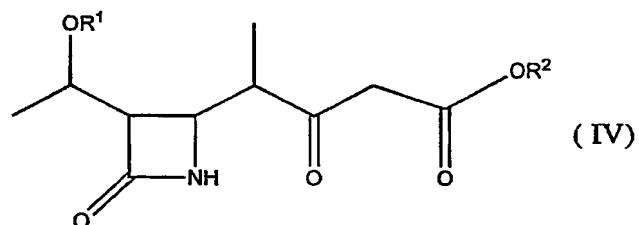


一般式 (I V) [式中、 $R^1$  は  $t$ -ブチルジメチルシリル基を示し、 $R^2$  は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

で表される化合物。

【請求項 7】

【化 1 1】

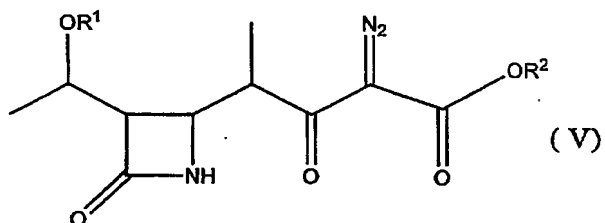


一般式 (IV) [式中、 $R^1$  は *t*-ブチルジメチルシリル基を示し、 $R^2$  はピバロイルオキシメチル基を示す]

で表される化合物。

【請求項 8】

【化 1 2】

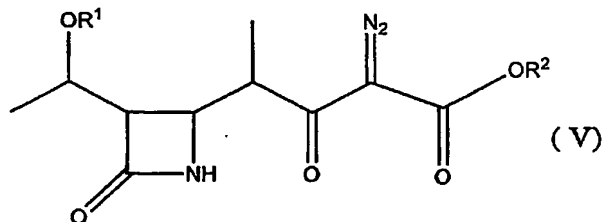


一般式 (V) [式中、 $R^1$  は水酸基の保護基を示し、 $R^2$  は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

で表される化合物。

【請求項 9】

【化 1 3】



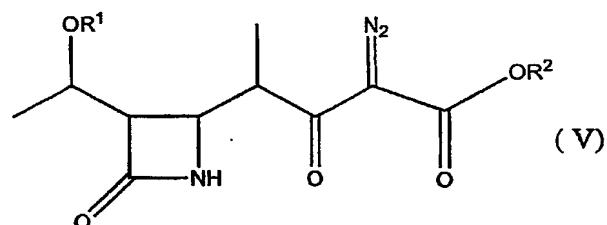
一般式 (V) [式中、 $R^1$  は *t*-ブチルジメチルシリル基を示し、 $R^2$  は生体内

で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

で表される化合物。

【請求項 10】

【化 14】

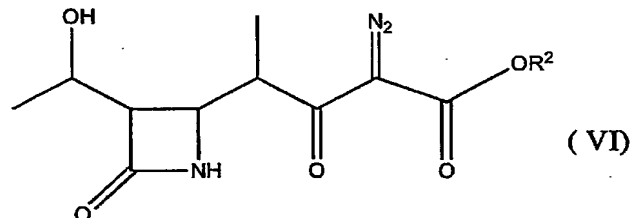


一般式 (V) [式中、R¹ は t-ブチルジメチルシリル基を示し、R² はピバロイルオキシメチル基を示す]

で表される化合物。

【請求項 11】

【化 15】

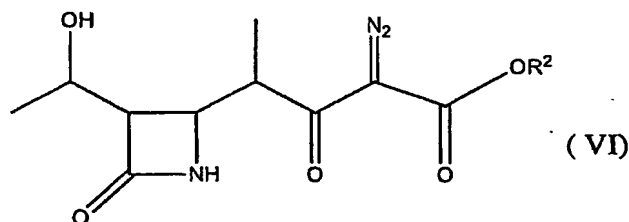


一般式 (VI) [式中、R² は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

で表される化合物。

【請求項 12】

【化 16】

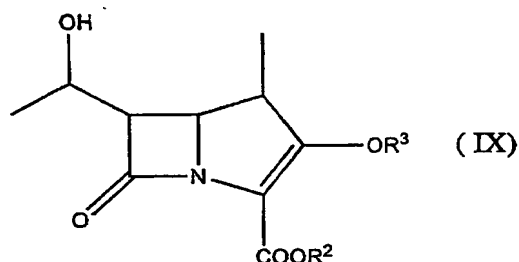




一般式 (VI) [式中、 $R^2$  はピバロイルオキシメチル基を示す]  
で表される化合物。

【請求項 13】

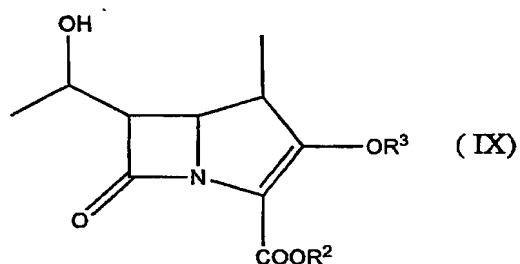
【化 17】



一般式 (IX) [式中、 $R^2$  は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示し、 $R^3$  はアシル基、スルホニル基、または、ホスホリル基を示す]  
で表される化合物。

【請求項 14】

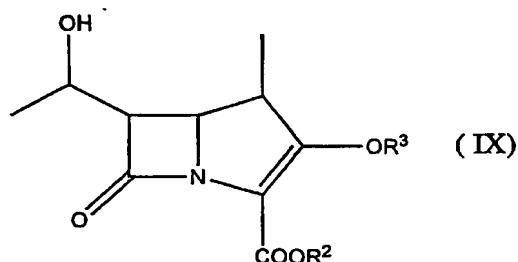
【化 18】



一般式 (IX) [式中、 $R^2$  は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示し、 $R^3$  はジフェニルホスホリル基を示す]  
で表される化合物。

【請求項 15】

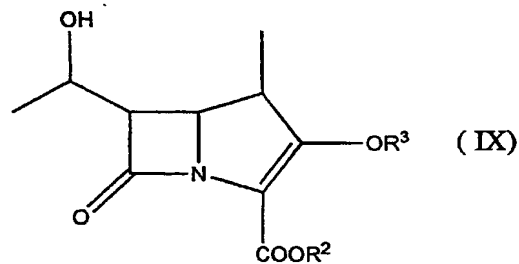
【化 19】



一般式 (IX) [式中、 $R^2$  はピバロイルオキシメチル基を示し、 $R^3$  はアシル基、スルホニル基、または、ホスホリル基を示す]  
で表される化合物。

【請求項 16】

【化 20】



一般式 (IX) [式中、 $R^2$  はピバロイルオキシメチル基を示し、 $R^3$  はジフェニルホスホリル基を示す]  
で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

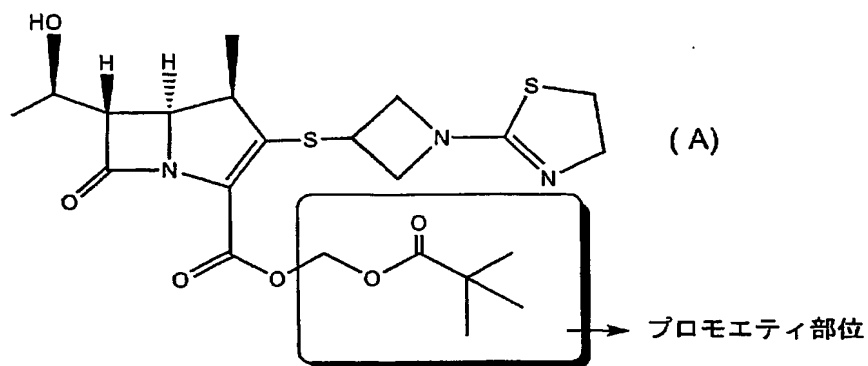
本発明は一般式 (I) で表されるアゼチジノン誘導体 (以下化合物 (I) と称す) を出発物質とし、一般式 (XI) ( $R^2$  が生体内で分解されて容易に除去しうる置換基) で表される、プロドラッグ型経口用カルバペネムの製造に有利な製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

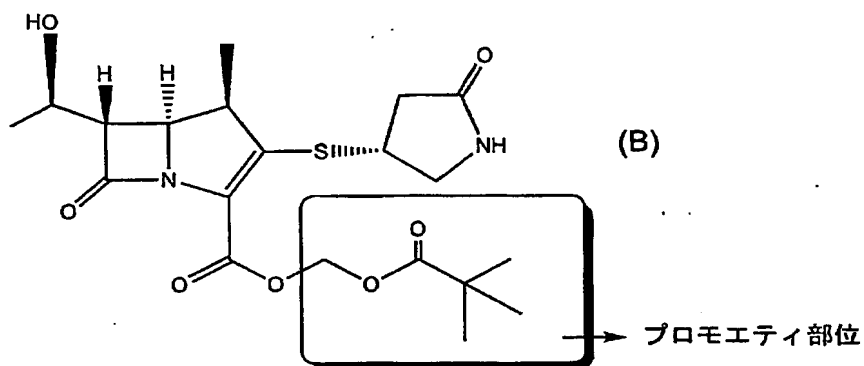
【0003】

【化 2 1】



【 0 0 0 4 】

【化 2 2】



【0 0 0 5】

化学構造式（A）（以下化合物（A）と称す）および化学構造式（B）（以下化合物（B）と称す）で表される化合物類は、幅広い抗菌スペクトルと強い活性、腎デヒドロペプチダーゼに対する安定性、並びに生体内で容易に除去しうる置換基（プロドラッグのプロモエティとも呼び、生体内で容易に分解を受け、脱離する置換基を示す。）部位を備え、経口投与により消化管からの優れた吸収性を有する、実用化が大いに期待されているプロドラッグ型経口用カルバペネム薬である。

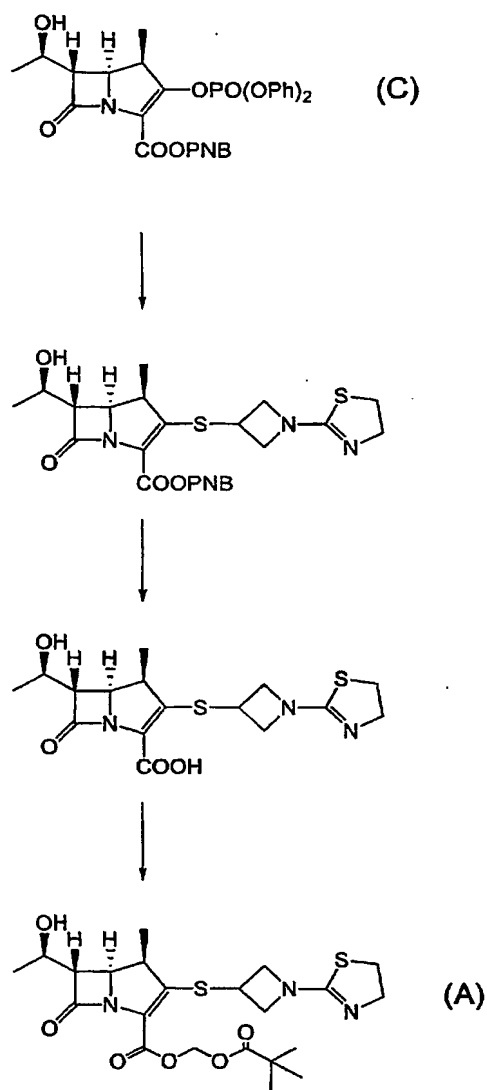
【 0 0 0 6 】

このうち化合物（A）の従来の製造法は特許文献1等に記載されているように

<スキーム 1>

【0007】

【化23】



【0008】

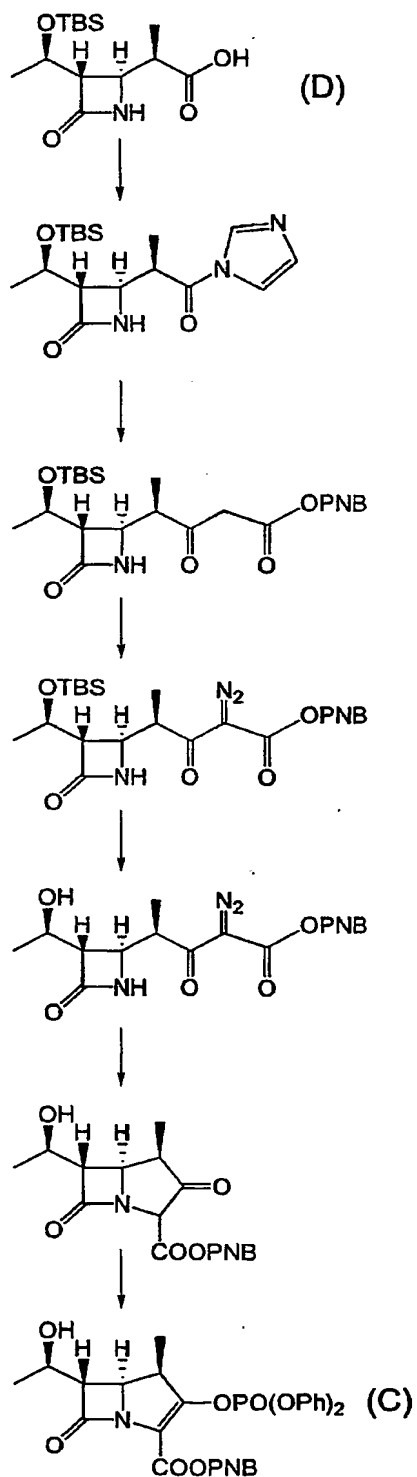
[式中、Phはフェニル基、PNBはパラニトロベンジル基を示す]

スキーム1で表される製造法により、化学構造式(C)で表される化合物(以下化合物(C)と称す)を出発物質として製造されている。また、化合物(C)は特許文献2、あるいは、非特許文献1に記載されているように、

【0009】

<スキーム2>

## 【化24】



【0010】

[式中、Phはフェニル基、TBSはt-ブチルジメチルシリル基、PNBはパラニトロベンジル基を示す。]

スキーム 2 で表される製造法により、化学構造式 (D) で表される化合物 (以下化合物 (D) と称す) を出発物質として製造されており、化合物 (A) は全 9 工程にて製造されている。

【0011】

【特許文献1】

特許公報第 2666118 号

【特許文献2】

特開平 6-321946 号

【非特許文献1】

Heterocycles, 21, p.29~40, (1984)

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

経口用プロドラッグを製造する場合、活性本体を先ず製造し、最後に生体内で分解されて容易に除去しうる置換基 (以下、プロドラッグのプロモエティと称す。) 部分を導入する方法が一般的であり、化合物 (A) の従来製造法も、この方法に拠っている。しかし、化合物 (C) のカルボン酸保護基の着脱工程は、製造コストを高くする大きな要因となっている。従って、例えば、化合物 (A) のような経口用カルバペネム薬の様に低コストでの製造が必須な場合、新たな有用合成中間体および、経済的製造法の開発が解決すべき課題である。すなわち、カルボン酸の保護基の着脱不要な製造方法、ならびに反応条件、製造中間体の提供が切望されている。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、工業的規模で生産されている安価な化合物 (I) に着目し、これを出発物質として鋭意研究した結果、製造工程の初期より、生体内で分解されて容易に除去しうる置換基 (以下、プロドラッグのプロモエティと称す。) の導入に成功したことにより、工業的かつ低コストで合成可能な化合物 (IX) で表される経口カルバペネム薬のために有用な合成中間体の製造法の開発を完成させた。また、この合成中間体 (IX) を使用して化合物 (A) を 1 工程で製造するこ

とも成功した。

【0014】

また、本発明が提供する製造法は、化合物 (I) から出発し、最終目的化合物であるプロドラッグのプロモエティをはじめから導入し、工程中においては保護基としての役割をも持たせることによって、工程短縮化や原料費等コストの削減を実現させ、安価にプロドラッグを製造するための極めて有力な手法である。

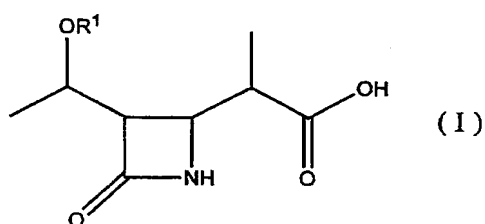
【0015】

すなわち本発明は、

【0016】

(1)

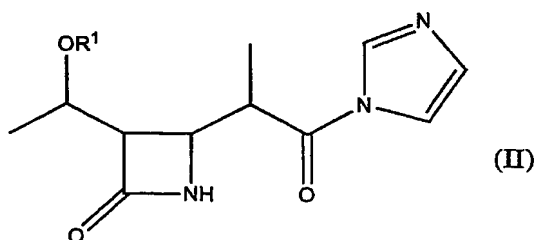
【化25】



一般式 (I) [式中、R<sup>1</sup> は水酸基の保護基を示す]

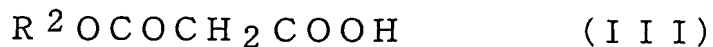
で表される化合物とイミダゾール化合物とを処理することにより、得られる一般式 (II)

【化26】



[式中、R<sup>1</sup> は前記と同意義を示す]

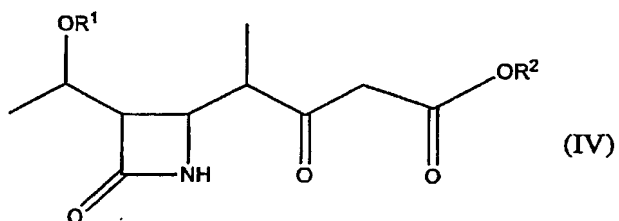
で表される化合物とマグネシウム塩存在下、一般式 (III)



[式中、R<sup>2</sup> は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

で表される化合物とを反応させ、得られる一般式 (I V)

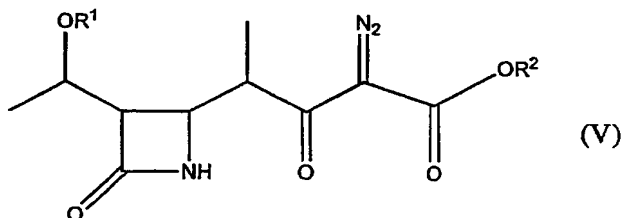
【化 2 7】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は前記と同意義を示す]

で表される化合物とアジド化合物とを反応させ、得られる一般式 (V)

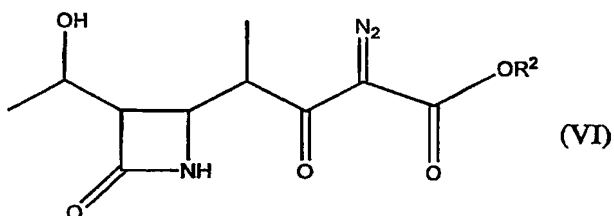
【化 2 8】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は前記と同意義を示す]

で表される化合物と酸とを反応させ、得られる一般式 (V I)

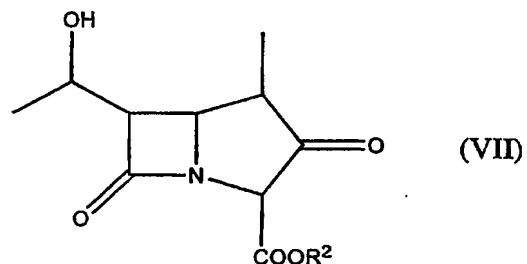
【化 2 9】



[式中、R<sup>2</sup> は前記と同意義を示す]

で表される化合物を閉環反応に付し、得られる一般式 (V I I)

【化 3 0】



[式中、R<sup>2</sup> は前記と同意義を示す]



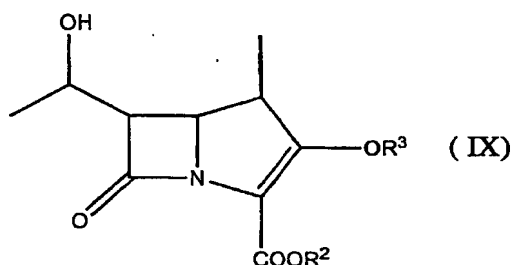
で表される化合物と一般式 (VIII)



[式中、 $R^3$  はアシル基、スルホニル基、または、ホスホリル基を示す]

で表される有機酸またはリン酸の反応性誘導体とを反応させ、一般式 (IX)

【化 3 1】



[式中、 $R^2$ ,  $R^3$  は前記と同意義を示す]

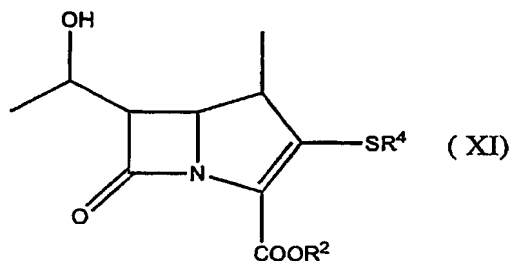
で表される化合物と一般式 (X)



[式中、 $R^4$  は、1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジンを示す]

で表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式 (XI)

【化 3 2】



[式中、 $R^3$ ,  $R^4$  は前記と同意義を示す]

で表される化合物の製造法、

【0017】

(2)

一般式 (III) の  $R^2$  がピバロイルオキシメチル基であることを特徴とする、

(1) 記載の製造法、

【0018】

(3)

一般式 (I) の  $R^1$  が *t*-ブチルジメチルシリル基、 $R^2$  がピバロイルオキシメチル基であることを特徴とする (1) または (2) に記載の製造法、

【0019】

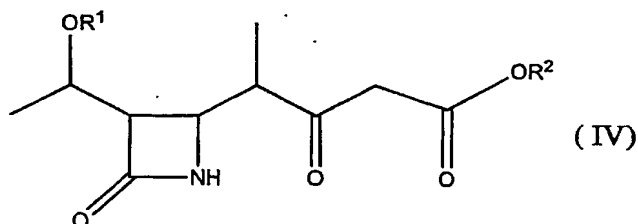
(4)

一般式 (IV) の製造に使用されるマグネシウム塩が臭化マグネシウム・エーテル錯体であることを特徴とする、(1) ~ (3) のいずれか一つに記載の製造法、

【0020】

(5)

【化33】



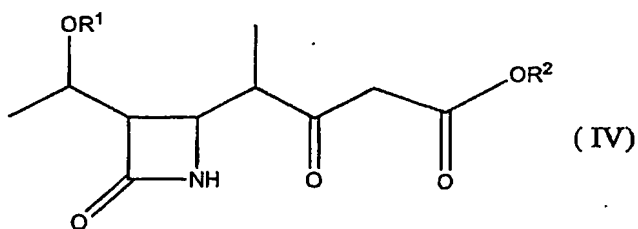
一般式 (IV) [式中、 $R^1$  は水酸基の保護基を示し、 $R^2$  は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

で表される化合物、

【0021】

(6)

【化34】



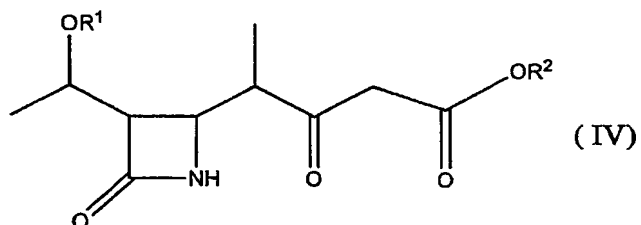
一般式 (IV) [式中、 $R^1$  は *t*-ブチルジメチルシリル基を示し、 $R^2$  は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

で表される化合物、

【0022】

(7)

【化35】



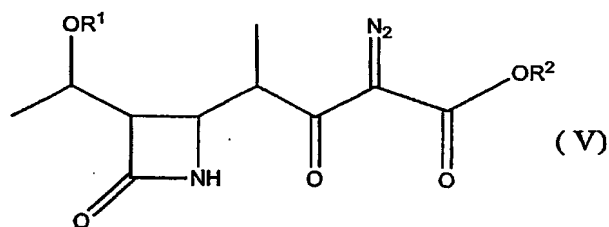
一般式 (IV) [式中、 $R^1$  は *t*-ブチルジメチルシリル基を示し、 $R^2$  はピバロイルオキシメチル基を示す]

で表される化合物、

【0023】

(8)

【化36】



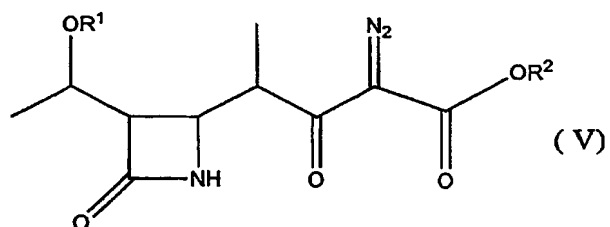
一般式 (V) [式中、 $R^1$  は水酸基の保護基を示し、 $R^2$  は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

で表される化合物、

【0024】

(9)

【化 37】

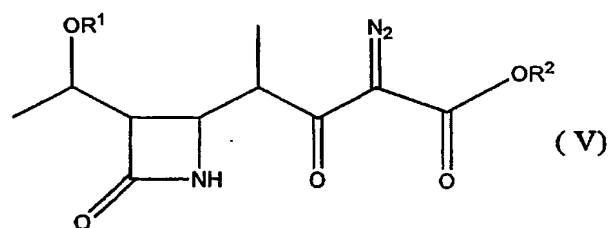


一般式 (V) [式中、R<sup>1</sup> は *t*-ブチルジメチルシリル基を示し、R<sup>2</sup> は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]  
で表される化合物、

【0025】

(10)

【化 38】

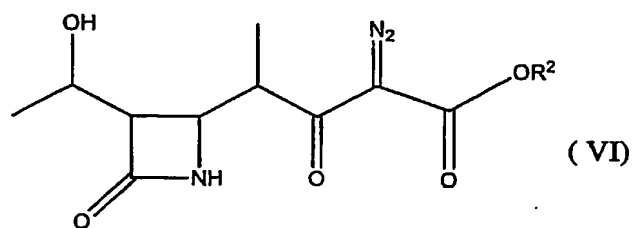


一般式 (V) [式中、R<sup>1</sup> は *t*-ブチルジメチルシリル基を示し、R<sup>2</sup> はピバロイルオキシメチル基を示す]  
で表される化合物、

【0026】

(11)

【化 39】



【0027】

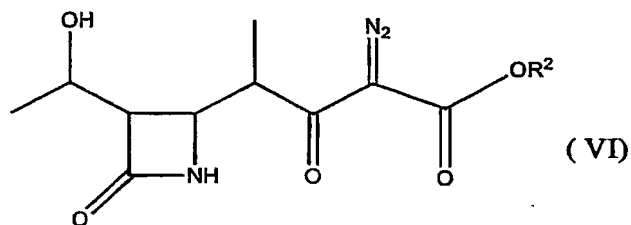
一般式 (V I) [式中、 $R^2$  は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

で表される化合物、

(12)

【0028】

【化40】



【0029】

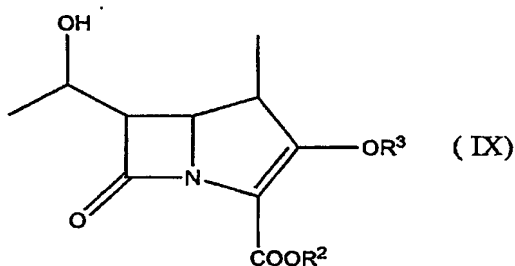
一般式 (V I) [式中、 $R^2$  はピバロイルオキシメチル基を示す]

で表される化合物、

(13)

【0030】

【化41】



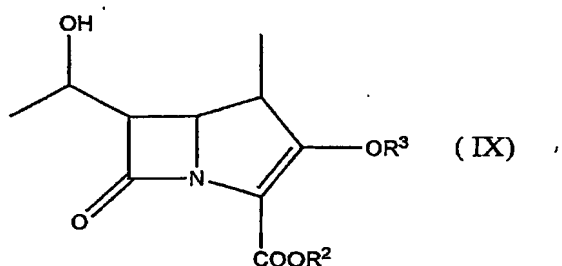
一般式 (I X) [式中、 $R^2$  は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示し、 $R^3$  はアシル基、スルホニル基、またはホスホリル基を示す]

で表される化合物、

【0031】

(14)

## 【化 4 2】



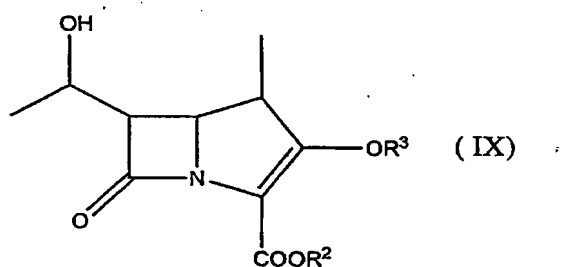
一般式 (IX) [式中、 $R^2$  は生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示し、 $R^3$  はジフェニルホスホリル基を示す]

で表される化合物、

## 【0032】

(15)

## 【化 4 3】



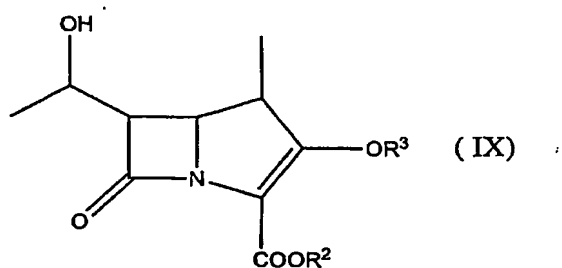
一般式 (IX) [式中、 $R^2$  はピバロイルオキシメチル基を示し、 $R^3$  はアシル基、スルホニル基、またはホスホリル基を示す]

で表される化合物、

## 【0033】

(16)

## 【化 4 4】



一般式 (IX) [式中、 $R^2$  はピバロイルオキシメチル基を示し、 $R^3$  はジフ

エニルホスホリル基を示す]

で表される化合物等に関する。

#### 【0034】

以下に具体的な製造法を詳述する。

化合物 (I) の  $R^1$  は水酸基の保護基を示し、この様な保護基としては、たとえばペプチド科学、 $\beta$ -ラクタム化合物の分野で用いられるもの等を用いる事ができる。

#### 【0035】

例えば、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフロロアセチル、プロピオニル、ブチリル、4-トルオイル、4-アニソイル、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイル等のハロゲン（例えば塩素、臭素、フッ素等）又はニトロ等で1~3個置換されても良い（C1-C7）アシル基。

例えば、ベンジル、4-メトキシベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル等の（C1-C4）アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ等）又はニトロ等で1~3個置換されていても良い（C7-C19）アラルキル基。

例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基等の（C1-C4）アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ等）、ハロゲン（例えば塩素、臭素等）またはトリ-（C1-C4）アルキルシリル（例えばトリメチルシリル等）等で1~3個置換されてもよい（C1-C6）アルキルオキシ-カルボニル基。

#### 【0036】

例えば、ベンジロキシカルボニル、4-メトキシベンジロキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジロキシカルボニル、2-ニトロベンジロキシカルボニル、4-ニトロベンジロキシカルボニル基等の（C1-C4）アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ等）またはニトロ基で置換されてもよい（C7-C19）アラルキルーオキシカルボニル基。

例えば、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル基等の (C2-C5) アルケニル-オキシカルボニル基。

例えば、メトキシメチル、*t*-ブトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のハロゲン (例えば塩素、臭素、フッ素等) で置換されてもよい (C1-C4) アルコキシ (例えばメトキシ、エトキシ等) 等で1~3置換されたメチル基。

例えば、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル基等の (C1-C4) アルコキシ (例えばメトキシ、エトキシ等) またはハロゲン (例えば、塩素、臭素、フッ素等) 等で1ないし3置換されたエチル基。

#### 【0037】

例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル基等のトリ- (C1-C4) アルキルシリル基。

例えば、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルエチルシリル基等のジフェニル- (C1-C4) アルキルシリル基が用いることができる。

好ましくはトリ- (C1-C4) アルキルシリル基等であり、さらに好ましくは *t*-ブチルジメチルシリル基等が用いられる。

#### 【0038】

化合物 (I) は通常、化合物 (D) の形で入手可能である。

#### 【0039】

化合物 (I) またはその塩と (i) N, N-カルボジイミダゾールと反応させるか、または(ii)塩基の存在下にハロゲン化炭酸エステルとイミダゾールを反応させ得られる化合物 (II) とマグネシウム塩と化合物 (III) で表されるマロン酸モノエステルとを縮合する。

化合物 (II) については、特開平6-321946号あるいは H e t e r o c y c l e s 29~40, 21, (1984) に記載されている製造法にしたがって製造することができる。

この化合物 (II) にマグネシウム塩存在下、化合物 (III) を反応させて



化合物 (IV) を得る。この工程で使用される化合物 (III) の  $R^2$  としてはカルバペネム薬 (A) におけるプロドラッグのプロモエティ部位を表し、本工程にて導入する。

本発明において、発明者らは本工程を実施する際、とりわけ、臭化マグネシウム・エーテル錯体が収率向上に効果的であることを見出した。

#### 【0040】

$R^2$  の生体内で分解されて容易に除去されうる置換基としては、具体的には、バレリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1- (ピバロイルオキシ) エチル基、イソブチリルオキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基、アセチルオキシメチル基、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基、1- (アセチルオキシ) エチル基、ヘキサノイルオキシメチル基、1- (1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシ) エチル基、1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチル基などの (C1~C7) アルキルカルボニルオキシ (C1~C3) アルキル基。

#### 【0041】

例えば、1- (イソプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル基、1- (3-ペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル基、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル基、1- (シクロヘキシルメチルオキシカルボニルオキシ) エチル基、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル基などの (C1~C6) アルキルオキシカルボニルオキシ (C1~C3) アルキル基。

例えば、5-メチルー1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イルメチル基、5-メチルー1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イルメチル基等が挙げられるがこれに限定されることはない。

好ましくは、ピバロイルオキシメチル基、1- (イソプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル基、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル基、1- (アセチルオキシ) エチル基等であり、さらに好ましくはピバロイルオキシメチル基である。

#### 【0042】

マグネシウム塩としては、例えば、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨ

ウ化マグネシウム、フッ化マグネシウム等のアルカリ土類金属のハロゲン化物、また臭化マグネシウム・ジエチルエーテル錯体等のアルカリ土類金属のハロゲン化物におけるエーテル系有機物等との錯体も許容され、マグネシウムエトキシド、マグネシウムメトキシド等のアルカリ土類金属の(C1-C4)低級アルキルアルコキシ等も使用される。

好ましくは、臭化マグネシウム、臭化マグネシウム・エーテル錯体等が使用され、さらに好ましくは、臭化マグネシウム・エーテル錯体等が使用される。

#### 【0043】

反応溶媒としては以下のものがあげられる。

例えばトルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒。テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒。N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の高極性非プロトン性溶媒等の反応溶媒が使用されるが、好ましくはテトラヒドロフラン、アセトニトリル、塩化メチレン等が使用される。

#### 【0044】

本反応は、塩基の存在下に行うことが好ましい。

その塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、トリオクチルアミン、トリアリルアミン、ジメチルベンジルアミン、テトラメチルー1,3-ジアミノプロパン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノナ-5-エン(DBN)等の第三級脂肪族アミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の含窒素複素環化合物等が用いられるが、好ましくはトリエチルアミン等のトリ(C1-C4)アルキルアミン等が用いられる。

#### 【0045】

化合物(II)、マグネシウム塩、塩基および化合物(III)の混合順序は

、任意の順序でもよいが、先ず化合物（I I I）とマグネシウム塩を混合し、ついで塩基を加え、その後化合物（I I）が溶解した溶液を加えて反応させるのが好ましい。

#### 【0 0 4 6】

本反応は、水分により悪影響を受けるため、空気中の水分が混入しないように、例えば窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

#### 【0 0 4 7】

本反応における化合物（I I）と化合物（I I I）の使用量は化合物（I I）に対して化合物（I I I）を1～5倍モル、好ましくは1～3倍モルである。マグネシウム塩の使用量は化合物（I I）に対して1～5倍モル、好ましくは1～3倍モルである。塩基の使用量は化合物（I I）に対して1～5倍モル、好ましくは1～3倍モルである。溶媒の使用量は化合物（I I）の重さに対して50～1000倍量、好ましくは100～500倍量である。反応温度は0～100℃、好ましくは15℃～60℃である。反応時間は1～100時間、好ましくは2～50時間である。本反応で得られる化合物（I V）は反応混合物のまま次工程に使用することも可能であるが、通常の操作、すなわち抽出、濃縮、クロマトグラフィーなどによって精製単離することが出来る。

#### 【0 0 4 8】

つぎに、化合物（I V）とアジド化合物とを反応させ、化合物（V）を得る。本工程で使用される反応溶媒としては、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の高極性非プロトン性溶媒等の反応溶媒が使用されるが、好ましくはテトラヒドロフラン、アセトニトリル、塩化メチレン等が使用される。

#### 【0 0 4 9】

アジド化合物としては、トルエンスルホニルアジド、ドデシルベンゼンスルホニウムアジド、p-カルボキシベンゼンスルホニルアジド、メタンスルホニルア

ジド等のスルホニルアジド類が使用できるが、爆発性の少ないドデシルベンゼンスルホニルアジド等が好ましい。

#### 【0050】

本反応は塩基存在下で行うことが好ましく、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、トリオクチルアミン、トリアリルアミン、ジメチルベンジルアミン、テトラメチル-1, 3-ジアミノプロパン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカー7-エン(DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4, 3, 0]ノナー5-エン(DBN)等の第三級脂肪族アミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の含窒素複素環化合物等が用いられるが、好ましくはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等のトリ(C1-C4)アルキルアミン等が用いられる。

#### 【0051】

塩基は、化合物(IV)とアジド化合物とを混合した後に加えることが好ましい。

本反応におけるアジド化合物の使用量は化合物(IV)に対して1~5倍モル、好ましくは1~2倍モルである。塩基の使用量は化合物(IV)に対して0.1~2倍モル、好ましくは0.2~1倍モルである。溶媒の使用量は化合物(IV)の重量に対して1~100倍量、好ましくは2~50倍量である。反応温度は0~100℃、好ましくは15℃~60℃である。反応時間は0.5~24時間、好ましくは1~10時間である。

本反応で得られる化合物(V)は、反応混合物のまま次工程に使用することも可能であるが、通常の操作、すなわち抽出、濃縮、クロマトグラフィーなどによって精製単離することが出来る。

#### 【0052】

つぎに化合物(V)と酸とを反応させ、水酸基の保護基であるR<sup>1</sup>を脱離させ化合物(VI)を得る。

本工程で使用される酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、

硫酸、リン酸等の無機酸、酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられるが、好ましくは塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸が使用される。

#### 【0053】

本反応は通常水とメタノール、エタノール等の含水低級アルコール系溶媒、もしくは水とテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒との混合溶媒、水とアセトン、メチルエチルケトン等のケトンとの混合溶媒を使用して行われ、好ましくはメタノール-水等を使用して行われる。

また、化合物(V)を溶解する溶媒を添加するのも反応を円滑に行わせるために効果的である。添加溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等の低級ケトン系溶媒、またはN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の高極性非プロトン性溶媒等が適しているが、好ましくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒が使用される。

#### 【0054】

本反応における酸との使用量は化合物(V)に対して0.5~10倍モル、好ましくは1~5倍モルである。

溶媒の使用量は化合物(V)の重量に対して1~100倍量、好ましくは5~50倍量である。例えば、前述した塩化メチレン-メタノール-水に塩酸を添加する4成分系においては、塩酸とメタノール-水の混合溶媒との割合は塩酸の容量に対して1~100倍、好ましくは5~50倍である。また、メタノールと水の比率(容量比)は1:0.01~1:100、好ましくは1:0.05~1:1である。さらに、塩化メチレンとメタノール-水-塩酸の3種混合溶媒との割合(容量比)は1:0.01~1:10、好ましくは化合物(V)が溶解した後に2層に分液しない1:0.05~1:0.5である。本反応の反応温度は0~100℃、好ましくは0℃~40℃である。反応時間は0.5~20時間、好ましくは1~10時間である。

本反応で得られる化合物(VI)は反応混合物のまま次工程に使用することも可能だが、通常の操作、すなわち抽出、濃縮、クロマトグラフィー、結晶化などに

よって精製単離することが出来る。

#### 【0 0 5 5】

つぎに化合物 (V I) と閉環反応させ化合物 (V I I) を得る。

本工程で使用される溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の高極性非プロトン性溶媒等の反応溶媒が使用され、好ましくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。

#### 【0 0 5 6】

本反応は通常、反応を促進させるために、酢酸ロジウム、ロジウムオクタエート、酢酸パラジウム、硫酸銅、ビス (アセチルアセトナート) 銅等、好ましくはロジウムオクタエート等の金属触媒の存在下に実施される。本反応における触媒との使用量は化合物 (V I) に対して 0. 0 5 ~ 5 % モル、好ましくは 0. 1 ~ 3 % モルである。

溶媒の使用量は化合物 (V I) の重量に対して 1 ~ 1 0 0 倍量、好ましくは 5 ~ 5 0 倍量である。本反応の反応温度は 1 0 ~ 1 0 0 °C、好ましくは 3 0 °C ~ 8 0 °C である。反応時間は 0. 5 ~ 2 0 時間、好ましくは 1 ~ 5 時間である。本反応は、水分により悪影響を受けるため、空気中の水分が混入しないように、例えば窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

本反応で得られる化合物 (V I I) は反応混合物のまま次工程に使用することも可能であるが、通常、操作、すなわち抽出、濃縮、クロマトグラフィーなどによって精製単離し、次工程に使用する。

#### 【0 0 5 7】

つぎに化合物 (V I I) と、化合物 (V I I I) とを反応させ、目的化合物 (I X) を得る。

本工程で使用される溶媒としては例えばトルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタ

ン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の高極性非プロトン性溶媒等の反応溶媒が使用され、好ましくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒が使用される。

#### 【0058】

本工程で使用される $R^3-OH$ の $R^3$ は、アシル基、スルホニル基、または、ホスホリル基を示し、この様なアシル基、スルホニル基、または、ホスホリル基は、酸よりOH基を除いて得られる基であって、有機カルボン酸や有機スルホン酸、有機リン酸をあらわす。

例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル基などのC1-4アルカノイル基、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル基などのハロゲン（例えばフッ素、塩素、など）で1-3置換されていてもよいC1-4アルキルスルホニル基、ベンゼンスルホニル、p-ニトロベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、p-ブロモベンゼンスルホニルなどのニトロ基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C1-4アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基）などにより、1-3置換されていてもよいアリールスルホニル基、ジフェニルホスホニル基などが挙げられる。

好ましくはジフェニルホスホニル基などである。

#### 【0059】

$R^3-OH$ で表される有機酸またはリン酸の反応性誘導体としては、アセチルクロリド、プロピオニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、p-ブロモベンゼンスルホニルクロリド、ジフェニルクロロホスフェート、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピル、ブロモ炭酸エチル、無水酢酸、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物、p-ニトロベンゼンスルホン酸無水物等が挙げられる。

好ましくは、ジフェニルクロロホスフェートなどが挙げられる。

#### 【0060】

本反応に用いられる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、トリオクチルアミン、トリアリルアミン、ジメチルベンジルアミン、テトラメチルー1，3-ジアミ

ノプロパン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカー 7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノナー 5-エン (DBN) 等の第三級脂肪族アミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の含窒素複素環化合物等が用いられ、好ましくはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等のトリ (C1-C4) アルキルアミン等が用いられる。

#### 【0061】

本反応における有機酸またはリン酸の反応性誘導体の使用量は化合物 (VII) に対して 1~5 倍モル、好ましくは 1~3 倍モルである。塩基との使用量は化合物 (VII) に対して 1~5 倍モル、好ましくは 1~3 倍モルである。溶媒の使用量は化合物 (VII) に対して 5~200 倍量、好ましくは 10~100 倍量である。本反応の反応温度は -70~40℃、好ましくは -40℃~10℃である。反応時間は 10 分~10 時間、好ましくは 0.5~3 時間である。本反応は、水分により悪影響を受けるため、空気中の水分が混入しないように、例えば窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

本反応で得られる化合物 (IX) は通常の操作、すなわち抽出、濃縮、クロマトグラフィーなどによって精製単離することができる。また、精製することなくプロドラッグの 2 位側鎖導入反応に付すことも可能である。

#### 【0062】

以上述べたように、アゼチジノン化合物 (I) を出発原料とする、工業的かつ経済的なカルバペネム薬、とりわけ、経口用カルバペネム薬の有用合成中間体、および、新規製造法を見出し、本発明を完成させた。

#### 【0063】

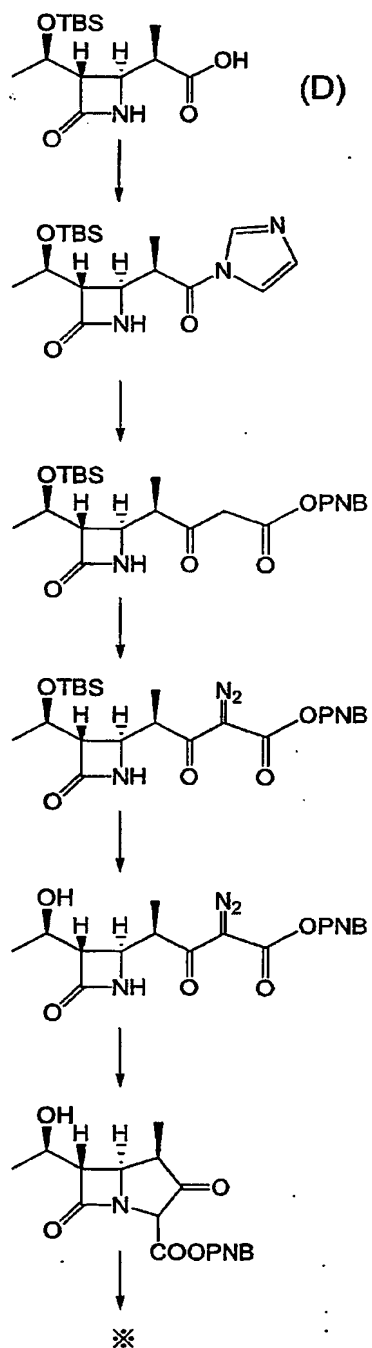
本発明の結果、例えば化合物 (A) の製造に関し、従来製造法では特許公報第 2666118 号、特開平 6-321946 号あるいは Heterocycles 29~40, 21, (1984) 等に記載されている、

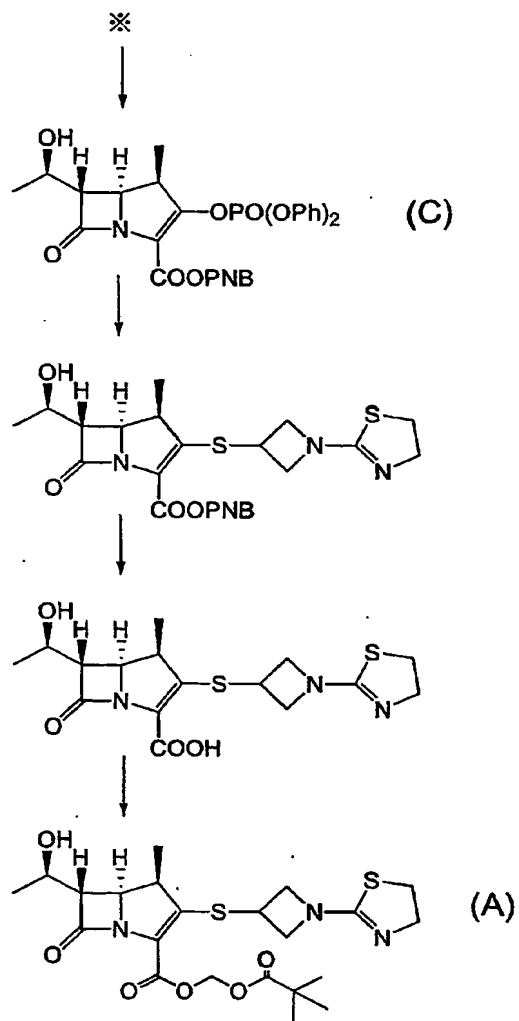
#### 【0064】

<スキーム 3>



【化 4 5】





## 【0065】

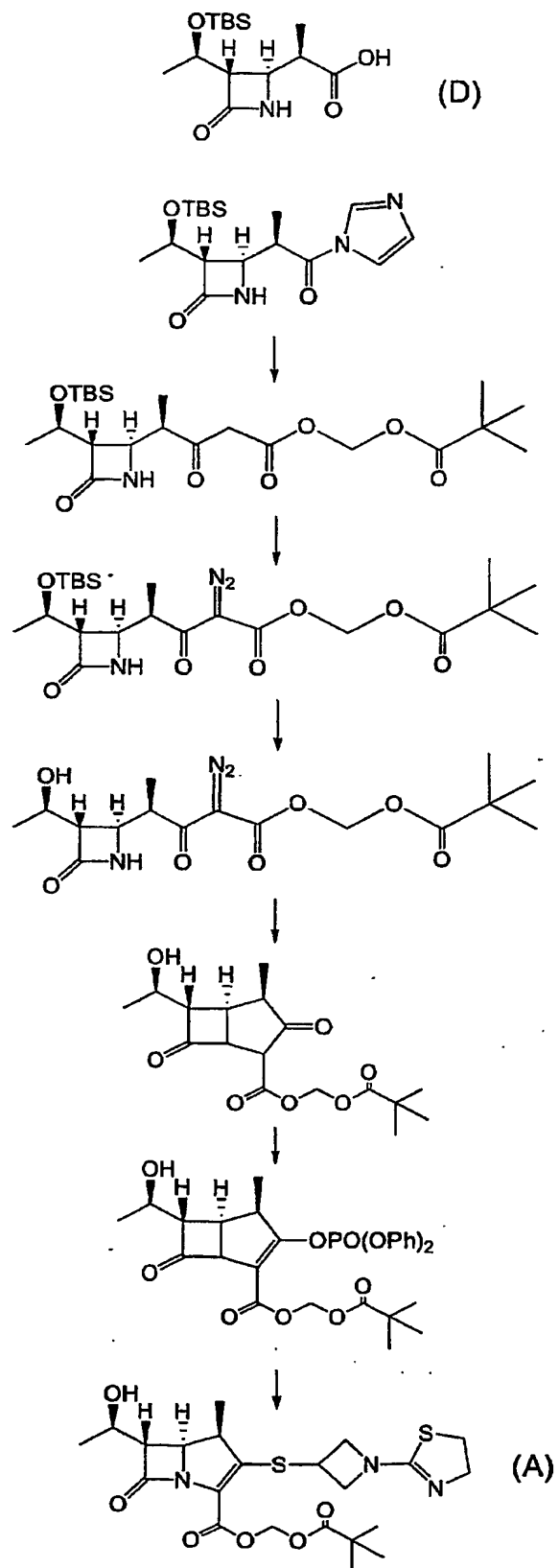
[式中、Phはフェニル基、TBSはt-ブチルジメチルシリル基を示し、PNBはパラ-ニトロベンジル基を示す]

スキーム3で表される化合物(D)を出発物質とし全9工程の製造法であること  
に対し、

本発明で開発された、

<スキーム4>

【化 4 6】



## 【0066】

[式中、TBSはt-ブチルジメチルシリル基を示す]

スキーム4で表される製造方法では、化合物(D)から全7工程の、経済的に有利な、化合物(A)の製造を行うことに成功した。

## 【0067】

## 【発明の実施の形態】

以下に本発明である中間体、および、製造法について実施例を挙げ詳細に説明するが、本発明がそれらに限定されるものではない。

## 【0068】

## 参考例 1

## マロン酸モノピバロイルオキシメチルエステル

アルゴン雰囲気下、マロン酸モノベンジルエステル66.2 g (0.34 mol)のアセトニトリル(600 mL)溶液に、0℃でジイソプロピルエチルアミン 69 mL (0.41 mol)を滴下し、次いで、ピバリン酸ヨードメチルエステル 86.7 g (0.36 mol)を滴下し、1.5時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (2000 mL)で希釈し、水、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、5%食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=20:1→1:1)で精製し、得られた油状物を酢酸エチル (600 mL)に溶解し、5%パラジウム-活性炭(50%含水) 6.6 gを加え、水素雰囲気下、室温で18時間激しく撹拌した。触媒をろ去後、母液を減圧下留去し、標題化合物 67.7 g を淡黄色油状物として得た(収率84%)。

$^1\text{H}$  NMR (ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.99 (br. s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.19 (s, 9H).

## 【0069】

## 実施例 1

(3S, 4S)-3-[(R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(R)-1-メチル-3-ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル-2-オキソプロピル]アゼチジン-2-オン

アルゴン雰囲気下、(3S, 4S)-3-[(R)-1-(t-ブチルジメチルシ

リルオキシ)エチル]-4-[(R)-1-カルボキシエチル]アゼチジン-2-オン  
3.01g (10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、室温  
で 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 1.63 g (10.1 mmol) を加え  
、1時間攪拌し、(3S, 4S)-3-[(R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリル  
オキシ)エチル]-4-[(R)-2-イミダゾール-1-イル-1-メチル-2-  
オキソエチル]アゼチジン-2-オンを含む溶液を調製した。別途、アルゴン雰  
囲気下、マロン酸モノピバロイルオキシメチルエステル 4.03g (18.5 m  
mol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、室温で臭化マグネシウムジ  
エチルエーテル錯体 4.39g (17.0 mmol) を加え同温度で30分間攪  
拌した後、氷冷し、トリエチルアミン 2.8 mL (20.1 mmol) を滴下し  
、室温に昇温後、1時間攪拌することによって、マロン酸モノピバロイルオキシ  
メチルエステルのマグネシウム塩を含む懸濁液を調製した。この懸濁液を先に調  
製した (3S, 4S)-3-[(R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エ  
チル]-4-[(R)-2-イミダゾール-1-イル-1-メチル-2-オキソエチ  
ル]アゼチジン-2-オンを含む溶液に室温で加え、3時間攪拌した。反応混合  
物を酢酸エチル(240 mL)と0.5 M塩酸(40 mL)の混合液に注ぎ、攪拌後  
分液した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=3:2 v/v) により精製し、標題化合  
物 3.64g を淡黄色油状物として得た(収率80%)。

$^1\text{H}$  NMR (ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 11.79 (s, 0.3H), 6.26 (br, 0.3H), 6.20 (br  
, 0.7H), 5.77 (s, 0.6H), 5.72 (ABq,  $J = 7.8$  Hz, 1.4H), 5.05 (s, 0.3H), 4  
.13 (m, 1H), 3.88 (dd,  $J = 4.9, 2.4$  Hz, 0.7H), 3.76 (d,  $J = 6.6$  Hz, 0.3H  
) , 3.53 (s, 1.4H), 2.91 (m, 0.7H), 2.87 (m, 1H), 2.38 (m,  $J = 6.8$  Hz, 0.  
3H), 1.06-1.21 (m, 15H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

MS (FAB)  $m/z$  458 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【0070】

## 実施例 2

(3S, 4S)-3-[(R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-

4-[(R)-1-メチル-3-ジアゾ-3-ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル-2-オキソプロピル]-アゼチジン-2-オン

アルゴン又は窒素雰囲気下、(3S, 4S)-3-[(R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(R)-1-メチル-3-ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル-2-オキソプロピル]-アゼチジン-2-オン 3.

3.4 g (7.30 mmol) を無水塩化メチレン 24 mL に溶解し、室温にてドデシルベンゼンスルホニルアジド 3.10 g (8.82 mmol) の塩化メチレン (8 mL) 溶液を添加した。次いで、室温でトリエチルアミン 0.28 mL (2.01 mmol) を添加し、4 時間攪拌した。塩化メチレンを減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=3:1 v/v) により精製し、標題化合物 3.52 g を淡黄色油状物として得た (収率 100%)。

<sup>1</sup>H NMR (ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.83 (br s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.13 (dq, J = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

MS (FAB) m/z 484 (M+H)<sup>+</sup>

【0071】

### 実施例 3

(3S, 4S)-3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(R)-1-メチル-3-ジアゾ-3-ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル-2-オキソプロピル]-アゼチジン-2-オン

(3S, 4S)-3-[(R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(R)-1-メチル-3-ジアゾ-3-ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル-2-オキソプロピル]-アゼチジン-2-オン 2.25 g (4.66 mmol) の塩化メチレン (6.75 mL) 溶液に、メタノール (13.5 mL) と脱イオン水 (2.3 mL) を加え、0℃に冷却した。濃塩酸 1.3 mL を加え、室温に昇温後 4.5 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、水、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧

下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル＝1：1→1：2 v/v）により精製し、標題化合物 1.58 g を白色結晶として得た（収率 92 %）。

$^1\text{H}$  NMR (ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.95 (br s, 1H), 5.87 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.84 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.82 (dd,  $J = 6.1, 2.2$  Hz, 1H), 3.73 (dq,  $J = 6.1, 6.1$  Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J = 7.1, 2.2$  Hz, 1H), 2.45 (br s, 1H), 1.29 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.20 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

MS (FAB)  $m/z$  370 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【0072】

#### 実施例 4

ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - オキシカルボニル - 2 - ジフェニルホスホリルオキシ - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

アルゴン又は窒素雰囲気下、(3S, 4S) - 3 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - [(R) - 1 - メチル - 3 - ジアゾ - 3 - ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル - 2 - オキソプロピル] - アゼチジン - 2 - オン 1.58 g (4.15 mmol) の塩化メチレン (15 mL) 溶液にオクタン酸ロジウム 97 mg を加え、4 時間加熱還流した。反応液を -15℃ に冷却し、ジフェニルリン酸クロリド 1.11 mL (4.15 mmol) を加えた。次いで、同温にてジイソプロピルエチルアミン 0.91 mL (5.40 mmol) と 4 - ジメチルアミノピリジン 10 mg (81.9  $\mu\text{mol}$ ) の塩化メチレン (1 mL) 溶液をゆっくり滴下し、更に 1 時間攪拌した。反応液を 0.5 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル＝2：3 v/v）により分離・精製し、標題化合物 1.97 g を無色油状物として得た（収率 83 %）。

$^1\text{H}$  NMR (ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.39-7.19 (m, 10H), 5.80 (dd,  $J = 5.6, 2.4$  Hz, 1H), 5.76 (dd,  $J = 5.6, 2.4$  Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.38 (m, 1H)

, 2.03 (m, 1H), 1.30(d,  $J = 1.7$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J = 1.9$  Hz, 3H), 1.17 (s, 9H).

MS (FAB)  $m/z$  574 (M+H)<sup>+</sup>

【0073】

#### 実施例 5

ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [1 - (1, 3 - チアゾリン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

アルゴン雰囲気下、ピバロイルオキシメチル (1R, 5R, 6S) - 2 - ジフェニルホスホリルオキシ - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート 100mg (0.17mmol) のアセトニトリル (1mL) 溶液に、氷冷下、3 - メルカプト - 1 - (チアゾリン - 2 - イル) アゼチジン塩酸塩 40mg (0.19mmol) を加え、次いでジイソプロピルエチルアミン 72 $\mu$ L (0.40mmol) を滴下し、1.1.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (40mL) で希釈し、水 (10mL $\times$ 3)、飽和重曹水 (7.5mL $\times$ 2)、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、淡黄色油状残渣 94mg を得た。得られた残渣を酢酸エチル (0.3mL) - ヘキサン (2mL) から結晶化し、標題化合物 70mg (収率 81%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.95 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 4H), 3.35 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 3.20 (dd,  $J = 2.4, 6.8$  Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.19-1.20 (m, 12H).

【0074】

#### 【発明の効果】

本発明方法によれば、生体内で分解されて容易に除去されうる置換基を有するカルバペネム剤を、工程数が少なく、かつ高価な原料を多用することなく得ることが出来る。



**【書類名】 要約書****【要約】**

**【課題】** 有用なカルバペネム剤、とりわけ経口用カルバペネム剤の合成中間体、および、工業的、かつ経済的な製造方法を提供する。

**【解決手段】** 経口用カルバペネム剤のプロドラッグの製造において、生体内において容易に分解除去しうる置換基を活性本体を製造した後、導入していたが、工程初期段階より、生体内において容易に分解除去しうる置換基を導入することにより、製造工程が少なく、安価な原料を用いることができ、工業的、かつ経済的な有用なカルバペネム剤、とりわけ経口用カルバペネム剤の合成中間体の製造法を提供できる。

**【選択図】** なし

特願 2 0 0 2 - 3 0 4 6 3 0

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 6 0 9 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 2 丁目 4 番 1 6 号

氏 名

明治製菓株式会社